

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
 (PCT18条、PCT規則43、44)

| | | |
|--------------------------------|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 PCT00-001 | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JP00/03017 | 国際出願日 (日.月.年) 11.05.00 | 優先日 (日.月.年) 14.05.99 |
| 出願人(氏名又は名称) 株式会社 応微研 | | |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
 この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎
 - a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
 この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。
 - b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。
 この国際出願に含まれる書面による配列表
 この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表
 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
 出願後に提出した書面による配列表が、出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。
 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。
2. 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。
3. 発明の單一性が欠如している(第II欄参照)。
4. 発明の名称は
 出願人が提出したものを承認する。
 次に示すように国際調査機関が作成した。
5. 要約は
 出願人が提出したものを承認する。
 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。
6. 要約書とともに公表される図は、
 第 1 図とする。 出願人が示したとおりである. なし
 - 出願人は図を示さなかった。
 - 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K 7/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K 7/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A | EP 293790 A (NIKKO SOGYO YUGEN KAISHA) 07. 12. 88 (07. 12. 88) & JP 63-303915 A | 1-6 |
| A | JP 8-291025 A (上田晃央) 5 11月 1996 (05. 11. 96) ファミリーなし | 1-6 |
| A | JP 10-279440 A (日清製油株式会社) 20 10月 1998 (20. 10. 98) ファミリーなし | 1-6 |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 08. 00

国際調査報告の発送日

15.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4 C 8829

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



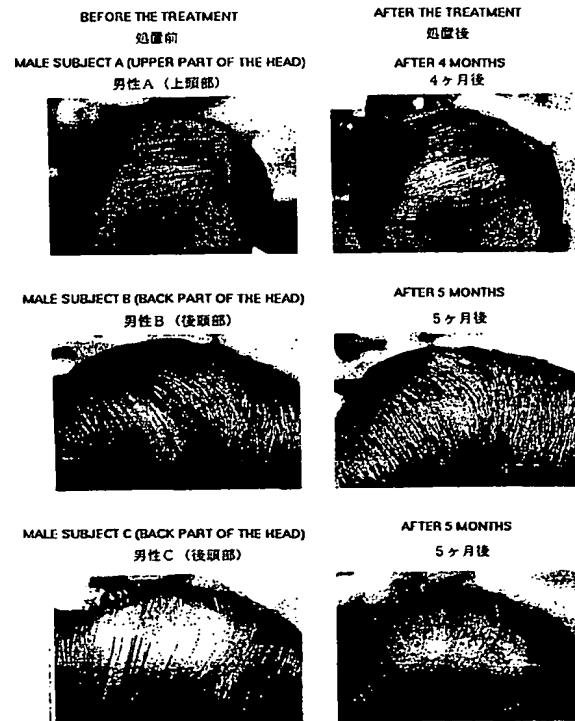
| | | |
|--|----|--|
| (51) 国際特許分類7 A61K 7/06 | A1 | (11) 国際公開番号 WO00/69399 (43) 国際公開日 2000年11月23日(23.11.00) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP00/03017 | | (81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (DE, FR, GB) |
| (22) 国際出願日 2000年5月11日(11.05.00) | | 添付公開書類 国際調査報告書 |
| (30) 優先権データ 特願平11/134132 1999年5月14日(14.05.99) | JP | |
| (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 応微研 (JAPAN APPLIED MICROBIOLOGY RESEARCH INSTITUTE CO., LTD.)[JP/JP] 〒406-0045 山梨県東八代郡石和町井戸242番地 Yamanashi, (JP) | | |
| (72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 堀内 熱(HORIUCHI, Isao)[JP/JP] 〒405-0056 山梨県東八代郡一宮町一ノ宮1014番地 Yamanashi, (JP) | | |
| (74) 代理人 弁理士 浅川 哲(ASAOKAWA, Tetsu) 〒400-0047 山梨県甲府市徳行三丁目9番25号 サンユウビル3F Yamanashi, (JP) | | |

(54)Title: HAIR GROWTH STIMULANTS

(54)発明の名称 育毛剤

(57) Abstract

Hair growth stimulants containing as the active ingredient a culture filtrate of lactic acid bacteria such as *Streptococcus lactis* and *Lactobacillus bulgaricus*. Application of these hair growth stimulants makes it possible to promote hair development, hair growth and hair nourishment.



ストレプトコッカス・ラクチス、ラクトバチルス・ブルガリカスなど
の乳酸菌の培養濾液を有効成分として含有する育毛剤である。このよう
な育毛剤の使用によって、発毛、育毛、養毛を促進することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | | | | | |
|-----|--------------|----|---------|-----|----------------|-----|------------|
| AE | アラブ首長国連邦 | DM | ドミニカ | KZ | カザフスタン | RU | ロシア |
| AG | アンティグア・バーブーダ | DZ | アルジェリア | LC | セントルシア | SD | スードーン |
| AL | アルバニア | EE | エストニア | LI | リヒテンシュタイン | SE | スウェーデン |
| AM | アルメニア | ES | スペイン | LK | スリ・ランカ | SG | シンガポール |
| AT | オーストリア | FI | フィンランド | LR | リベリア | SI | スロヴェニア |
| AU | オーストラリア | FR | フランス | LS | レソト | SK | スロヴァキア |
| AZ | アゼルバイジャン | GA | ガボン | LT | リトアニア | SL | シエラ・レオネ |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB | 英国 | LU | ルクセンブルグ | SN | セネガル |
| BB | バルバドス | GD | グレナダ | LV | リトヴィア | SZ | スウェーデン |
| BEE | ベルギー | GE | グルジア | MA | モロッコ | TD | チャード |
| BFF | ブルガリア | GH | ガーナ | MC | モナコ | TG | トーゴー |
| BG | ブルガリア | GM | ガンビア | MD | モルドバ | TJ | タジキスタン |
| BJ | ベナン | GN | ギニア | MG | マダガスカル | TM | トルクメニスタン |
| BRY | ブラジル | GR | ギリシャ | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR | トルコ |
| BY | ベラルーシ | GW | ギニア・ビサオ | 共和国 | | TT | トリニダッド・トバゴ |
| CA | カナダ | HR | クロアチア | ML | マリ | TZ | タンザニア |
| CF | 中央アフリカ | HU | ハンガリー | MN | モンゴル | UA | ウクライナ |
| CG | コンゴー | ID | インドネシア | MR | モーリタニア | UG | ウガンダ |
| CH | スイス | IE | アイルランド | MW | マラウイ | USS | 米国 |
| CI | コートジボアール | IL | イスラエル | MX | メキシコ | UZ | ウズベキスタン |
| CM | カメルーン | IN | インド | MZ | モザンビーク | VN | ベトナム |
| CN | 中国 | IS | アイスランド | NE | ニジェール | YU | ユーゴースラヴィア |
| CR | コスタ・リカ | IT | イタリア | NL | オランダ | ZA | 南アフリカ共和国 |
| CU | キューバ | JP | 日本 | NO | ノールウェー | ZW | ジンバブエ |
| CY | キプロス | KE | ケニア | NZ | ニュージーランド | | |
| CZ | チェコ | KG | キルギスタン | PL | ポーランド | | |
| DE | ドイツ | KP | 北朝鮮 | PT | ポルトガル | | |
| DK | デンマーク | KR | 韓国 | RO | ルーマニア | | |

明細書

育毛剤

5 技術分野

本発明は、育毛剤に関する。さらに詳しくは、乳酸菌の培養濾液を有効成分として含有する頭髪用の育毛剤に関する。

背景技術

10 毛髪は、皮膚表面に出ている毛幹と皮膚内部に入り込んでいる毛根からなり、毛根は毛包に包まれている。毛根はさらに毛球と毛乳頭を含み、毛乳頭には毛細血管や神経が入り込んで、食物からの栄養や酸素を取り入れて毛髪の発生や成長を司っている。毛乳頭に接したところに毛母細胞があり、毛髪はここで造られる。すなわち、毛母細胞は毛乳頭に入っている毛細血管から栄養や酸素を取り込み、分裂を繰り返すことによって毛髪が形成される。

毛髪の1本1本には独立した寿命があり、毛髪全体としては成長、脱毛および新生を繰り返しており、毛包には具体的には成長期(アナゲン)、退行期(カタゲン)および休止期(テロゲン)からなる毛周期がある。

20 毛髪は成長期にのみ産出され、この時期の毛乳頭は大きく、毛母細胞が活発に働いて毛髪が伸び、毛球は皮下組織まで達している。成長が一旦停止するとき、毛包は退行期を経過する。退行期の最初の兆候は毛球におけるメラニン産出の停止である。その後、毛包のほかの大部分の細胞は周辺のマクロファージに貪食されて収縮し、起毛筋起始部の下まで毛根は短縮し、休止期に入る。一般に、毛髪の成長期間は5~6年、退行期は2~3週間、休止期は2~3ヶ月とされている。

毛周期に異常が生じると毛髪は脱毛を起こし、脱毛症へと進行する。

脱毛症の原因はまだ完全には解明されていないが、男性ホルモン関与による毛包機能の低下、毛包・毛球部の新陳代謝機能の低下、頭皮生理機能の低下、頭皮緊張による局所血流障害、栄養不良、ストレス、薬物による副作用、遺伝などが原因として挙げられている。このような脱毛症の予防や治療のために、従来から各種の育毛剤が用いられている。そのような育毛剤としては、上記の原因を取り除く作用のある薬剤が種々組み合わされて配合されたものが殆どであり、とりわけ毛母細胞賦活効果や血行促進効果をもつ成分を中心としたものが主流を占めている。これらは、毛成長の衰えた毛包に対しての賦活作用や血行促進による栄養成分の補給を行うことで育毛（養毛・発毛）作用を発揮させることを意図したものが多い。

毛髪および脱毛症に関しては、例えば、光井武夫編、新化粧品学（1994年）南山堂、に記載されており、これを参照できる。

これまでに、養毛剤、育毛剤として種々の特許出願が行われている。例えば、特開昭63-303915号公報（シキミからの抽出物を含有する養毛剤）、特公平4-5002号公報（リパーゼを含有する養毛化粧料）、特開平1-254614号公報（発酵させた刺激性生薬と水溶性キトサンを含有する養毛剤）などが挙げられる。

上記のように、種々の養毛・育毛剤が開発されているが、脱毛を抑制し、養毛・育毛を促進する真に有効な薬剤はまだまだ少ないので現状である。このような状況下にあって真に有効な育毛剤を見出すことは、脱毛症に悩む人々に多大の恩恵を与える点で大いに意味のあることである。

そこで、本発明者は、上記課題を解決するため鋭意研究の結果、微生物、特に、乳酸菌の培養濾液が脱毛症に有効であることを見出し、本発明を完成させた。

従って、本発明は、育毛・養毛および発毛（以下、育毛という）を有効に促進できる育毛剤を提供することを目的としている。

発明の開示

本発明に係る育毛剤は、乳酸菌の培養濾液を有効成分として含有することを特徴としている。

5 また、本発明の別の態様に係る育毛剤は、前記乳酸菌がストレプトコッカス属またはラクトバチルス属に属する細菌であることを特徴とする。

また、本発明の別の態様に係る育毛剤は、前記ストレプトコッカス属乳酸菌がストレプトコッカス・ラクチスであることを特徴とする。

また、本発明の別の態様に係る育毛剤は、前記ラクトバチルス属乳酸菌がラクトバチルス・ブルガリカスであることを特徴とする。

また、本発明の別の態様に係る育毛剤は、前記乳酸菌の培養濾液に、他の既知の育毛成分をさらに含有することを特徴とする。

また、本発明の別の態様に係る育毛剤は、前記他の既知の育毛成分がローレルエキス及び／又はクロロフィルであることを特徴とする。

15 かかる構成によって、乳酸菌の培養濾液が育毛効果及び抜け毛防止効果を有する。乳酸菌の培養濾液の含有成分が抹消血管の血行促進に効果を有し、毛母細胞の分裂、増殖を促し、毛母細胞の機能低下を改善する毛根賦活剤として作用するものと推定される。特に、ストレプトコッカス属またはラクトバチルス属に属する乳酸菌では、毛乳頭に供給される乳酸菌培養濾液中の乳酸菌の產生した各種成分が相乗的に作用し、毛母細胞の成長促進効果を奏する。

20 本発明において、培養濾液とは、乳酸菌培養後の培養液（菌液）中の菌体を破壊しコロイド化及び溶解した後、菌体の残渣を取り除いた液体部分をいい、これは濾過や遠心分離などの固液分離手段によって分離し得る。本発明の一実施態様において、乳酸菌はストレプトコッカス（*Streptococcus*）属またはラクトバチルス（*Lactobacillus*）属に属する細菌である。しかし、本発明の育毛剤には、これら特定の乳酸菌の培養

濾液に限定されず、同様の作用を有するいかなる他の乳酸菌の培養濾液も使用可能である。

本発明の育毛剤には、さらに、他の既知の育毛成分を含有させることができ。そのような育毛成分としては、ローレルエキスやクロロフィルなどの生体細胞の賦活剤、末梢血管の血流を促進する血行促進剤や局部刺激剤、毛母細胞周辺への栄養補給のための栄養剤（例えば、ビタミン類、アミノ酸類）、男性ホルモンに対して拮抗作用を有する女性ホルモン剤、毛母細胞の機能低下の改善のための毛根賦活剤、頭皮の乾燥を防ぐための保湿剤などを含むことができる。

10

図面の簡単な説明

第1図は、脱毛症の3名の男性（男性A：上段、男性B：中段、男性C：下段）の頭皮に実施例1（処方例2）からのストレプトコッカス・ラクチス培養濾液を塗布したときの、試験開始前と4または5カ月経過後の育毛の程度を比較した図である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の育毛剤をより詳細に説述するために、表及び添付の図面に従ってこれを説明する。

乳酸菌は、炭水化物を発酵させてエネルギーを獲得し、多量の乳酸を生成する一群の細菌の総称である。乳酸菌は、菌形態により球菌とかん菌に分けられ、球菌には、ストレプトコッカス(*Streptococcus*)、ロイコノストック(*Leuconostoc*)、ペジオコッカス(*Pediococcus*)などが含まれ、かん菌にはラクトバチルス(*Lactobacillus*)、ビフィドバクテリウム(*Bifidobacterium*)などが含まれる。本発明における乳酸菌には、上記の属のいずれの乳酸菌も含まれ、遺伝子組換え法によって得られる組換え乳酸菌、人工的に変異を誘発して得られる乳酸菌変異体などの非天然

型の乳酸菌も包含されるものとする。好ましい乳酸菌はヒトや他の動物に対して病原性を持たないものであり、発酵乳製品、発酵肉製品、醸造食品、発酵豆乳、漬物などの食品類の製造に使用される市販の乳酸菌がより好ましく使用できる。そのような乳酸菌は、例えば、Chr. Hansen's 5 社から市販され入手可能である。

本発明で使用できる乳酸菌の例としては、例えば、ストレプトコッカス属の例として、ストレプトコッカス・サーモフィラス (*Streptococcus thermophilus*)、ストレプトコッカス・ラクチス (*Streptococcus lactis*)、ストレプトコッカス・ラクチス亜種ジアセチラクチス (*Streptococcus lactis subsp. Diacetilactis*)などが挙げられる。ペジオコッカス属の例として、ペジオコッカス・セレビシアエ (*Pediococcus cerevisiae*)、ペジオコッカス・アシジラクチシ (*Pediococcus acidilactici*)、ペジオコッカス・ペントサセウス (*Pediococcus penntosaceus*)、ペジオコッカス・ハロフィラス (*Pediococcus halophilus*)、ペジオコッカス・ウリナエ-エクイ (*Pediococcus urinae-equii*)などが挙げられる。ロイコノストック属の例として、ロイコノストック・クレモリス (*Leuconostoc cremoris*)、ロイコノストック・オエノス (*Leuconostoc oenos*)等が挙げられる。ラクトバチルス属の例として、ラクトバチルス・デルブルエキ (*Lactobacillus delbrueckii*)、ラクトバチルス・ロイクマニイ 20 (*Lactobacillus leuchmannii*)、ラクトバチルス・ラクチス (*Lactobacillus lactis*)、ラクトバチルス・ブルガリカス (*Lactobacillus bulgaricus*)、ラクトバチルス・ヘルベチカス (*Lactobacillus helveticus*)、ラクトバチルス・ファーメンチュム (*Lactobacillus fermentum*)、ラクトバチルス・ブレビス (*Lactobacillus brevis*)、ラクトバチルス・ビリデッセンス 25 (*Lactobacillus viridescens*)などが挙げられる。ビフィドバクテリウム属の例として、ビフィドバクテリウム・ロンガム (*Bifidobacterium longum*)、ビフィドバクテリウム・ビフィデュム (*Bifidobacterium*

bifidum)、ビフィドバクテリウム・ブレビ(*Bifidobacterium breve*)、ビフィドバクテリウム・インファンチス(*Bifidobacterium infantis*)などが挙げられる。

これらの乳酸菌のうち、ストレプトコッカス属乳酸菌はグラム陽性で、無胞子、通性嫌気性～偏性嫌気性の直径 $1 \mu\text{m}$ 以下の球菌であり、通常、双球または連鎖状の菌である。カタラーゼ、オキシダーゼは陰性で、ホモ型発酵形式で右旋性乳酸を生成する。ラクトバチルス属乳酸菌は、グラム陽性で、カタラーゼ陰性、通性嫌気性～嫌気性の菌であり、通常は非運動性、無胞子のかん菌で、連鎖も作る。ホモ型とヘテロ型の両種があることが知られている。

本発明の実施態様においては、上記に属する乳酸菌のうち、ストレプトコッカス・ラクチスおよびラクトバチルス・ブルガリカスの培養濾液を用いた。ストレプトコッカス・ラクチスは球菌であり、ラクトバチルス・ブルガリカスはかん菌に属する。両者とも、ホモ型乳酸菌であり、ストレプトコッカス・ラクチスは発酵乳、チーズ、バターなど乳製品のスターとして、ラクトバチルス・ブルガリカスはチーズスターとして、また、乳酸菌飲料やヨーグルトなどの製造に広く利用されている菌である。

本発明で使用される乳酸菌培養濾液は、上記のような乳酸菌を培養し、得られた培養液中の乳酸菌の菌体を破壊した後に残った固形分、すなわち、細胞壁部分をコロイド化及び溶解した後の菌体の残渣を除去することによって得ることができる。

乳酸菌の培養は、特に制限はなく、乳酸菌が十分に増殖できる条件であればいずれのものも使用できるが、乳酸菌の種類に応じて培地成分、培養温度、培養pH、培養時間などの条件が変化し得る。培養条件および培養方法については、例えば、*Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* (第8版、1974年) やメーカーにより提供される市販乳

酸菌の使用説明書に記載されるものを使用できる。

培地成分としては、例えば、乳清、グルコース、ペプトンなどの炭素源、窒素源の1つまたはそれ以上を任意に組み合わせて用いることができる。培養温度は、菌の種類によって異なるが、通常知られている温度5 (約20～45℃) である。耐熱性の乳酸菌の場合には、それより高い温度でも培養できる。培養pHについては、pH2～4でよく生育するが、初発の培地pHは中性でも弱アルカリ性でもよい。

また、培養時間は数時間～72時間、好ましくは約15～約50時間である。乳酸菌の植菌量は培地1リットルあたり、10～100mlの10範囲である。

以下に培養条件の一例を示すが、本発明においてはこれに限定されない。

ストレプトコッカス属の乳酸菌の場合、MRS培地(Difco社市販)で30～37℃、pH6.8、24～48時間培養することができる。15 ロイコノストック属の乳酸菌の場合、MRS培地で30～37℃、pH6.8、24～48時間培養することができる。ペジオコッカス属の乳酸菌の場合、MRS培地で30～37℃、pH6.8、24～48時間培養することができる。

ラクトバチルス属の乳酸菌の場合、MRS培地で30～37℃、pH20 6.8、24～48時間培養することができる。

ビフィドバクテリウム属の乳酸菌の場合、BL培地もしくはEG培地で30～37℃、pH7～8、24～48時間、嫌気的条件で培養することができる。

本発明の具体例によれば、乳清とグルコース(例えば各々10%、25 2%)を含む培地に乳酸菌を植菌し、35～37℃で48時間静置培養することができる。

乳酸菌の培養後に菌体を破壊し、培養菌液を濾過、遠心分離等の分離

手段を用いて菌体の残渣を取り除き、培養濾液を回収する。

なお、上記各培地の組成は下記のとおりである。

M R S 培地（培地 1 リットル当たり）

| | | |
|----|---------------------------------------|-------|
| | ペプトン (Oxoid) | 10g |
| 5 | 肉エキス | 10g |
| | 酵母エキス | 5g |
| | K ₂ HPO ₄ | 2g |
| | クエン酸二アンモニウム | 2g |
| | グルコース | 20g |
| 10 | ツイーン 80 | 1g |
| | 酢酸ナトリウム | 5g |
| | MgSO ₄ · 7H ₂ O | 0.58g |
| | MnSO ₄ · 4H ₂ O | 0.28g |

（精製水を加え 1 リットルにする。pH 6.2-6.6、121℃、15 分滅菌）

15 B L (寒天) 培地

| | | |
|----|--------------------------|-------|
| | 牛肉エキス (Oxoid) | 3g |
| | プロテオース・ペプトン No.3 (Difco) | 10g |
| | トリプチケース (BBL) | 5g |
| | ファイトン (BBL) | 3g |
| 20 | 酵母エキス (Difco) | 5g |
| | 肝臓エキス | 150ml |
| | グルコース | 10g |
| | 可溶性デンプン | 0.5g |
| | 溶液 A | 10ml |
| 25 | 溶液 B | 5ml |
| | ツイーン 80 | 1g |
| | バクト寒天 (Difco) | 15g |

L-システイン塩酸塩（5%溶液） 10ml

ウマ血液 50ml

精製水 765ml

pH 7.2

5 溶液A: K_2HPO_4 25g と K_2HPO_4 25g とを精製水 250ml に溶解したものである。

溶液B: $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 10g, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.5g, $NaCl$ 0.5g, $MnSO_4$ 0.337g を精製水 250ml に溶解したものである。

10 肝臓エキス: 肝臓末（極東）10g を 170ml の精製水で 50~60°C の温浴槽中で約1時間浸出したのち、100°C、数分間加熱し、pH 7.2 に修正してからろ紙で濾過する。

培地の調製: L-システイン塩酸塩、ウマ血液以外の成分を加熱して溶解し、pHを修正、115°C、20分間滅菌後、50°Cに冷し、システイン塩酸塩とウマ血液を添加して、平板とする。

15 EG (EUGON) 培地

バクトトリプトース (Difco) 1.5%

バクトソイトーン (Difco) 0.5%

バクトデキストロース (Difco) 0.55%

L-システイン (Difco) 0.07%

20 $NaCl$ 0.4%

Na_2SO_4 0.02%

精製水 100%まで

本発明の育毛剤は、上記のようにして得られた乳酸菌の培養濾液を有効成分として含有する。組成物中の培養濾液の含量は育毛効果が達成できる量であり、特に制限はないが、例えば、組成物中、0.1%以上、好ましくは0.1~20%（いずれも容量%）の量で使用できる。なお、本発明の乳酸菌の培養濾液は、通常用いられる濃縮方法で、適当な濃度、

例えば、2～10倍、好ましくは3～5倍に濃縮して、育毛剤の有効成分として添加することができる。

5 乳酸菌は、ヒトの腸内において、ビタミンB群を合成し、白血球を活性化し、免疫機能を高めて細菌に対する感染防御活性を高め、抗菌性物質を產生して有害菌を排除することが知られている。また、発ガン物質を吸着し、糞便と共に排泄すること、血中コレステロールの低下作用などが知られているが、本発明において、その培養濾液が育毛効果及び抜け毛防止効果を有することが判明した。乳酸菌の培養濾液の含有成分が抹消血管の血行促進に効果を有し、毛母細胞の分裂、増殖を促し、毛母細胞の機能低下を改善する毛根賦活剤として作用するものと推定される。
10 いすれの成分が有効であるか定かではないが、毛乳頭に供給される乳酸菌培養濾液中の乳酸菌の產生した各種成分が相乗的に作用し、毛母細胞の成長促進効果を奏するものと推定される。

本発明の育毛剤においては、上記培養濾液を単独で用いることもできるが、使い易さの点で、医薬品（医薬部外品を含む。以下同様）または化粧品において許容されうる賦形剤、希釈剤等の担体と組み合わせるのが好ましい。担体の例は、精製水、常水、生理食塩水、エタノールなどの育毛剤で常用される担体である。

本発明の育毛剤には、さらに、他の既知の育毛成分を含有させることができる。そのような育毛成分としては、例えば、生体細胞の賦活剤（例えば、ローレルエキス、クロロフィルなど）、末梢血管の血流を促進する血行促進剤（例えば、センブリエキス、セファランチン、ビタミンEおよびその誘導体、 γ オリザノールなど）や局所刺激剤（例えば、トウガラシチンキ、ショウキョウチンキ、カンタリスチンキ、ニコチン酸ベニジルエステルなど）、毛母細胞周辺への栄養補給のための栄養剤（例えば、ビタミンA、B1、B2、B6、Eおよびそれらの誘導体、パントテン酸およびその誘導体、ビオチンなどのビタミン類、シスチン、シ

ステイン、メチオニン、ロイシン、トリプトファン、アミノ酸エキスなどのアミノ酸類）、男性ホルモンに対して拮抗作用を有する女性ホルモン（例えば、エストラジオール、エチニルエストラジオールなど）、毛母細胞の機能低下の改善のための毛根賦活剤（例えば、パントテン酸およびその誘導体、プラセンタエキス、アラントイン、感光素301号など）、頭皮の乾燥を防ぐための保湿剤（例えば、グリセリン、ピロリドンカルボン酸）などを挙げることができる。

本発明の育毛剤には、さらに、ふけ、かゆみを防ぐための薬剤を含有させることができる。これらの例としては、例えば、サリチル酸、イオウ、レゾルシン、硫化セレンなどの角質剥離・溶解剤、ピリドキシンおよびその誘導体などの抗脂漏剤、ジンクピリチオン、トリクロロカルバニド／酢酸トコフェノール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロルヘキシジン、ヒノキチオールなどの殺菌剤、グリチルリチン酸およびその誘導体、酢酸ヒドロコーチゾン、プレドニゾロンなどの消炎剤、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、カンファー、dl-または1-メントールなどの鎮痒剤などを挙げることができる。さらには、香料、清涼剤、乳化剤、可溶化剤、pH調整剤、着色料などの化粧品別許可基準（薬事日報社）などに記載されている成分を適宜含有させることができる。

本発明の育毛剤は、医薬品としてもまた化粧品としても使用できる。医薬品としての効能は、円形脱毛症、壮年性脱毛症、男性型脱毛症などの脱毛症の改善と予防である。また、毛生促進、発毛促進、育毛、養毛および抜け毛予防に効果があるため、本発明の育毛剤は化粧品としても有効に使用できる。本発明で使用される乳酸菌は食品類の製造に使用されるか、食品中に存在するものであるため、菌培養液の毒性は極めて低い。

剤型は、液剤、乳剤、クリーム、ローション、ジェル、リキッド、フ

オーム、スプレーなどの形態の他に、シャンプー、リンス、トリートメント中に配合した形態であってもよい。例えば、クリームには、油脂（オリーブ油、トリグリセライドなど）、炭化水素（流動パラフィン、ワセリン、ミツロウなど）、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル、高級アルコール、界面活性剤、増粘剤、キレート剤などが配合できる。ジェルには水溶性高分子（カルボキシビニルポリマー、メチルセルロースなど）、セット剤（ポリビニルピロリドンなど）、アルカリ剤、界面活性剤、キレート剤などを配合できる。スプレーやフォームには噴射剤（ジメチルエーテル、液化石油ガスなど）を配合できる。ローションにはガム類（トラガム、カラヤガムなど）、ポリマー（ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体など）などを配合できる。

本発明においては、育毛剤を一日1回以上、好ましくは2回以上、頭皮に適用（例えば、1mlスプレー）し、好ましくはマッサージまたはたたいて頭皮を刺激することによって、有意に育毛効果が達成できる。

以下、実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はそれらに限定されないものである。

〔実施例1〕　ストレプトコッカス・ラクチス培養濾液を含有する育毛剤の調製

滅菌水1L中に、乳清10%、グルコース2%を含む培地に、ストレプトコッカス・ラクチス (*Streptococcus lactis*) 50mlを植菌し、35℃で48時間静置培養した。培養後、細胞壁を破壊しコロイド化及び溶解した後、菌液を遠心分離して菌体の残渣を除去し、得られた培養濾液を以下の育毛剤の処方例に使用した（容量%で示す）。

処方例1

25　　ストレプトコッカス・ラクチス培養濾液　　1.5%

精製水　　100%まで

処方例2

| | |
|--------------------|--------|
| ストレプトコッカス・ラクチス培養濾液 | 1.5% |
| ローレルエキス | 0.5% |
| エタノール | 15% |
| 精製水 | 100%まで |

5 処方例 3

| | |
|--------------------|--------|
| ストレプトコッカス・ラクチス培養濾液 | 1.5% |
| トウガラシチンキ | 0.1% |
| dl-メントール | 0.1% |
| 水溶性プラセンタエキス | 0.1% |
| 10 ローレルエキス | 0.5% |
| エタノール | 15% |
| 精製水 | 100%まで |

〔実施例 2〕 ラクトバチルス・ブルガリカス培養濾液を含有する育毛剤の調製

15 減菌水 1 L 中に、乳清 10%、グルコース 2% を含む培地に、ラクトバチルス・ブルガリカス (*Lactobacillus bulgaricus*) 50 ml を植菌し、35℃で 48 時間静置培養した。培養後、菌体を破壊してコロイド化及び溶解した後、菌液を遠心分離して菌体の残渣を除去し、得られた培養濾液を以下の育毛剤の処方例に使用した（容量 % で示す）。

20 処方例 4

| | |
|--------------------|--------|
| ラクトバチルス・ブルガリカス培養濾液 | 1.5% |
| 精製水 | 100%まで |

処方例 5

| | |
|--------------------|--------|
| ラクトバチルス・ブルガリカス培養濾液 | 1.5% |
| 25 ローレルエキス | 0.5% |
| エタノール | 15% |
| 精製水 | 100%まで |

処方例 6

| | |
|--------------------|--------|
| ラクトバチルス・ブルガリカス培養濾液 | 1.5% |
| トウガラシチンキ | 0.1% |
| dl-メントール | 0.1% |
| 5 水溶性プラセンタエキス | 0.1% |
| ローレルエキス | 0.5% |
| エタノール | 15% |
| 精製水 | 100%まで |

〔実施例 3〕 育毛試験および結果

10 脱毛症の 3 名の男性の頭皮に、実施例 1 の育毛剤（処方例 2）を 1 日 2 回、朝晩頭皮に適当量擦り込み、4 または 5 ヶ月間育毛効果を視覚で観察した。その結果、いずれの男性の頭皮においても有意の育毛効果が認められた（第 1 図参照）。また、実施例 2 の育毛剤（処方例 5）の場合も、脱毛症の 3 名の男性に対し、2 または 3 ヶ月間同様に試験した結果、同様の育毛効果が確認された。結果を表 1（処方 2 の場合）および表 2（処方 5 の場合）に示す。

〔表 1〕

| 被験者 | 性別・年齢 | 使用期間 | 効果 |
|--------|---------|------|-----|
| A 氏 | 男性・40 代 | 4 ヶ月 | ++ |
| 20 B 氏 | 男性・40 代 | 5 ヶ月 | +++ |
| C 氏 | 男性・40 代 | 5 ヶ月 | ++ |

〔表 2〕

| 被験者 | 性別・年齢 | 使用期間 | 効果 |
|--------|---------|------|----|
| D 氏 | 男性・50 代 | 3 ヶ月 | ++ |
| 25 E 氏 | 男性・50 代 | 3 ヶ月 | ++ |
| F 氏 | 男性・60 代 | 2 ヶ月 | + |

表中の効果の説明：

－ : 悪化した。
0 : 目視で効果がみられなかった。
+ : 目視では判定できなかったが、マイクロスコープにて効果を確認できた。
5 ++ : 目視で効果が確認できた。
+++ : 目視で顕著な効果が確認できた。

本実施例によって、本発明の育毛剤が、脱毛症の予防または治療に有效地に使用できることが判明した。

〔実施例 4〕 育毛剤の調製および育毛試験

10 実施例 1 で得られたストレプトコッカス・ラクチスの培養濾液を用いて下記処方例の育毛剤を調製し、下記 3 名の男性に適用した。使用期間、結果を (1) ~ (3) に説明する。

処方例 7

ストレプトコッカス・ラクチス培養濾液 2%

15 精製水 100% にする。

(1) I 氏 (50 歳)

後頭部のハゲ、後からはつむじの見えぬ程度にはげていたが、平成 11 年 10 月より約 3 ヶ月間、処方例 7 の育毛剤を 1 日約 5 cc、後頭部を中心に入浴剤で散布したところ、周辺部とほぼ同程度まで回復した。

20 (2) G 氏 (65 歳)

全体ハゲ、ヤカン頭といわれていたが、上記育毛剤を、平成 10 年 1 月から約 2 年間、1 日約 5 cc、頭部全体に散布したところ、イガグリ頭程度に回復した。

(3) K 氏 (60 歳)

25 はげてはいない。平成 12 年 1 月 10 日から 10 日間、1 日 3 cc、頭部全体に散布したところ、抜け毛とふけがなくなった。

産業上の利用可能性

以上のように、本発明に係る育毛剤は、育毛を有効に促進することができ、また抜け毛予防にも効果がある医薬品として、また化粧品としても有用である。

請求の範囲

1. 乳酸菌の培養濾液を有効成分として含有する育毛剤。
2. 乳酸菌がストレプトコッカス属またはラクトバチルス属に属する細菌であることを特徴とする請求の範囲第1項記載の育毛剤。
3. ストレプトコッカス属乳酸菌がストレプトコッカス・ラクチスである請求の範囲第2項記載の育毛剤。
4. ラクトバチルス属乳酸菌がラクトバチルス・ブルガリカスである請求の範囲第2項記載の育毛剤。
5. 他の既知の育毛成分をさらに含有することを特徴とする請求の範囲第1項記載の育毛剤。
6. 他の既知の育毛成分がローレルエキス及び／又はクロロフィルであることを特徴とする請求の範囲第5項記載の育毛剤。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1 / 1

第1図

処置前

処置後

男性A（上頭部）



4ヶ月後



男性B（後頭部）



5ヶ月後



男性C（後頭部）



5ヶ月後



THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03017

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K 7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K 7/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | EP, 293790, A (NIKKO SOGYO YUGEN KAISHA), 07 December, 88 (07.12.88) & JP 63-303915 A | 1-6 |
| A | JP, 8-291025, A (Akihisa Ueda), 05 November, 1996 (05.11.96) (Family: none) | 1-6 |
| A | JP, 10-279440, A (The Nisshin Oil Mills, Ltd.), 20 October, 1998 (20.10.98) (Family: none) | 1-6 |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 August, 2000 (04.08.00)Date of mailing of the international search report
15 August, 2000 (15.08.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K 7/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K 7/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A | EP 293790 A (NIKKO SOGYO YUGEN KAISHA) 07. 12. 88 (07. 12. 88) & JP 63-303915 A | 1-6 |
| A | JP 8-291025 A (上田晃央) 5 11月 1996 (05. 11. 96) ファミリーなし | 1-6 |
| A | JP 10-279440 A (日清製油株式会社) 20 10月 1998 (20. 10. 98) ファミリーなし | 1-6 |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

| | |
|---|--|
| 国際調査を完了した日 04. 08. 00 | 国際調査報告の発送日 15.08.00 |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 大宅 郁治 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 4C 8829 (印) |

THIS PAGE BLANK (USPTO)